



TITLE:

α 1遮断薬投与中の前立腺肥大症患者に対するデュタステリド追加投与の効果：特に過活動膀胱の改善について

AUTHOR(S):

和田, 直樹; 橋爪, 和純; 玉木, 岳; 北, 雅史; 岩田, 達也;
松本, 成史; 柿崎, 秀宏

CITATION:

和田, 直樹 ...[et al]. α 1遮断薬投与中の前立腺肥大症患者に対するデュタステリド追加投与の効果：特に過活動膀胱の改善について. 泌尿器科紀要 2012, 58(9): 475-480

ISSUE DATE:

2012-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/160121>

RIGHT:

許諾条件により本文は2013-10-01に公開

α_1 遮断薬投与中の前立腺肥大症患者に対する デュタステリド追加投与の効果： 特に過活動膀胱の改善について

和田 直樹, 橋爪 和純, 玉木 岳, 北 雅史
岩田 達也, 松本 成史, 柿崎 秀宏
旭川医科大学泌尿器外科

ADD-ON EFFECT OF DUTASTERIDE IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA TREATED WITH ALPHA BLOCKER : ITS EFFECT ON OVERACTIVE BLADDER

Naoki WADA, Kazumi HASHIDUME, Gaku TAMAKI, Masafumi KITA,
Tatsuya IWATA, Seiji MATSUMOTO and Hidehiro KAKIZAKI
The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

We investigated the add-on effect of dutasteride (0.5 mg once a day) on lower urinary tract symptoms (LUTS), prostate volume (PV), and serum prostate specific antigen (PSA) and testosterone level in 72 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) who had been treated with alpha-blocker monotherapy. Inclusion criteria were men with BPH who had PV ≥ 30 ml and international prostate symptom score (IPSS) ≥ 8 or quality of life (QOL) index ≥ 3 under alpha-blocker monotherapy for more than 3 months. At the baseline, 12 and 24 weeks after dutasteride add-on, we assessed IPSS, overactive bladder symptom score (OABSS), PV, serum PSA and testosterone. Among 47 patients (65%) with OAB diagnosed by OABSS, responders were defined as those with urgency score of OABSS < 2 or total score of OABSS < 3 . At the 24th week, dutasteride significantly improved IPSS (-4.2) and OABSS (-1.9) and reduced PV (-29%) compared with the baseline. Furthermore, dutasteride significantly decreased serum PSA (-45%) and increased testosterone (36%). Among OAB patients, dutasteride significantly improved urgency and urgency incontinence but not nocturia. Responders had lower OABSS, urgency incontinence score and serum testosterone at the baseline than non-responders. In conclusion, dutasteride add-on therapy is beneficial in patients with BPH who do not show enough improvement with alpha-blocker monotherapy.

(Hinyokika Kiyo 58 : 475-480, 2012)

Key words : Dutasteride, BPH, Overactive bladder

緒 言

本邦で前立腺縮小効果をもつデュタステリドが発売されて2年以上が経過し、 α_1 遮断薬のみでは十分な症状改善が見られない前立腺肥大症 (BPH) 患者に多く使用されてきている。BPH 患者は尿勢低下や腹圧排尿といった排尿症状のみならず、頻尿や尿意切迫感といった蓄尿症状を併せ持ち、蓄尿症状の方が生活の質 (QOL) に与える影響が大きいとの指摘もある。

BPH の薬物治療の主体である選択的 α_1 遮断薬は、機能的閉塞を緩和することにより比較的速やかに排尿症状の改善をもたらす。また、メカニズムは完全に解明されていないものの、 α_1 遮断薬が蓄尿症状を同時に改善することはよく知られている。前立腺を縮小させることで機械的閉塞を緩和させ、排尿症状の改善をもたらすと考えられるデュタステリドは、海外や本邦における臨床試験において蓄尿症状も改善することが

報告されている^{1,2)}。これらの研究では蓄尿症状の評価として国際前立腺症状スコア (IPSS) の昼間頻尿、尿意切迫感および夜間頻尿の3項目のスコアの合計が用いられている。この質問票は古くから臨床や研究の場面で用いられ、現在では前立腺疾患のみならず女性も含めた下部尿路症状の評価に用いられることもある。

一方、2002年の国際禁制学会の用語基準³⁾で過活動膀胱 (OAB) の定義が、尿意切迫感を主症状とした症状候群に変更されたことを受け、頻尿や切迫性尿失禁なども含めた症状を総合的に評価するために本邦独自に過活動膀胱症状質問票 (OABSS) が作成された⁴⁾。OABSS は OAB 患者の症状の評価に適用されるものであり、IPSS に含まれない切迫性尿失禁の項目が含まれている点が異なる。

そこで今回は α_1 遮断薬で十分に効果の得られていない BPH 患者に対するデュタステリドの追加投与が

切迫性尿失禁を含めた OAB の改善に寄与するかどうかについて検討した。

対 象 と 方 法

すでに何らかの α_1 遮断薬を 3 カ月以上服用しており、かつ抗コリン薬を服用していない前立腺体積が 30 ml 以上の患者で、IPSS が 8 点以上もしくは QOL index が 3 点以上の者を対象とした。

対象患者にはデュタステリド 0.5 mg/日を追加投与し、投与前、投与後 12 および 24 週後に IPSS, QOL index, OABSS および前立腺体積を評価し、各スコアの変化量と前立腺体積の変化率を検討項目とした。また各評価時期に血清 PSA とテストステロン値を測定した。PSA 高値の患者に対しては事前に前立腺生検を行い、前立腺癌を否定した後にデュタステリドを投与した。前立腺体積は蓄尿時に経腹超音波にて測定した。IPSS のうち、Q1 (残尿感) + Q3 (尿線途絶) + Q5 (尿勢低下) + Q6 (腹圧排尿) を排尿症状スコア、Q2 (昼間頻尿) + Q4 (尿意切迫) + Q7 (夜間頻尿) を蓄尿症状スコアとして算出した。また過活動膀胱診療ガイドライン⁵⁾の推奨に従い、OABSS の Q3 (尿意切迫感) が 2 点以上かつ OABSS 合計が 3 点以上の場合に OAB と判定した。

デュタステリド追加投与 24 週後における IPSS の蓄尿症状スコアおよび OABSS の変化量を主要評価項目とし、OABSS の各スコアの変化量を副次的評価項目とした。また OAB 患者群でデュタステリド投与 24 週後の OABSS の Q3 (尿意切迫感) が 2 点未満もしくは OABSS 合計が 3 点未満を OAB 改善群とし、OAB 残存群との間で患者の背景因子を比較した。

統計学的有意差の検定として対応のある 2 群間の

データの多重比較には Bonferroni 補正法を用いた t 検定を、対応のない 2 群間のデータ比較には unpaired t 検定を用い、 $p < 0.01$ を統計学的有意差があると判定した。なおこの研究は旭川医科大学倫理委員会の承認および患者の同意を得て行った。

結 果

2009 年 12 月から 2011 年 12 月までに選択基準を満たした 72 名を対象とした。患者背景を Table 1 に示す。平均年齢は 74.9 歳 (51~92 歳) であり、投与されていた α_1 遮断薬は、シロドシンが 48 名 (67%)、タムスロシンが 14 名 (19%)、ナフトピジルが 10 名 (14%) であった。デュタステリド投与前の各スコアは、IPSS が 17.2 (3~33)、排尿症状スコアが 9.3 (0~20)、蓄尿症状スコアが 7.8 (2~15)、QOL index が 4.4 (2~6)、OABSS が 6.9 (1~15) であり、OAB 合併例は 47 名 (65%) であった。またデュタステリド投与前の前立腺体積は 63.6 ml (30~175)、PSA は 6.1 ng/ml (0.5~57.2)、テストステロンは 405 ng/dl (141~843) であった。

デュタステリド投与後 12 週で IPSS、排尿症状スコア、蓄尿症状スコアおよび QOL index は投与前と比較し有意に改善し、24 週後ではそれぞれ平均で 4.2, 2.2, 1.9, 0.8 の改善を認めた (Fig. 1)。全患者を対象とすると、OABSS はデュタステリド投与後 24 週で有意な改善を認めた (Fig. 2)。非 OAB 患者では OABSS、OABSS の各スコアの変化を認めず (Fig. 2, 3)、OAB 患者では 12 週後から投与前と比較して OABSS の有意な改善を認め、24 週後で平均 1.9 の改善を認めた (Fig. 2)。

OAB 患者 47 名中、13 名 (28%) が OAB 改善群で

Table 1. 全患者背景と OAB/非 OAB 患者、OAB 改善群/残存群でのデュタステリド投与前パラメーターの比較

	全患者背景	非 OAB 患者	OAB 患者	P value [†]	OAB 改善群	OAB 残存群	P value ^{††}
患者数	72	25	47		13	34	
年齢	74.9 (7.4)	74.8 (6.9)	75.1 (7.7)		74.6 (8.5)	75.1 (7.5)	
前立腺体積 (ml)	63.6 (32.9)	64.2 (28.7)	63.3 (35.1)		58.9 (34.5)	64.9 (35.8)	
OABSS	6.9 (3.3)	3.3 (1.1)	8.6 (2.6)	$P < 0.001$	6.6 (2.0)	9.3 (2.4)	$P < 0.001$
Q1	0.9 (0.6)	0.7 (0.5)	0.9 (0.6)		0.8 (0.6)	1.0 (0.7)	
Q2	2.2 (0.7)	2.1 (1.0)	2.2 (0.8)		2.2 (0.9)	2.4 (0.7)	
Q3	2.4 (1.6)	0.4 (0.5)	3.4 (1.1)	$P < 0.001$	2.9 (0.8)	3.5 (1.1)	$P = 0.07$
Q4	1.3 (1.5)	0.1 (0.2)	1.9 (1.4)	$P < 0.001$	0.7 (0.9)	2.4 (1.4)	$P < 0.001$
IPSS	17.2 (7.2)	13.9 (4.7)	18.3 (7.8)	$P < 0.01$	15.2 (7.4)	19.5 (7.8)	
排尿症状スコア	9.3 (4.1)	8.7 (3.5)	9.4 (4.4)		7.9 (4.2)	10.3 (4.4)	
蓄尿症状スコア	7.8 (3.5)	5.3 (2.0)	8.7 (3.6)	$P < 0.001$	7.3 (3.5)	9.2 (3.5)	
QOL index	4.4 (1.1)	4.2 (1.1)	4.4 (1.2)		3.6 (0.9)	4.7 (1.1)	$P < 0.01$
PSA (ng/ml)	6.1 (8.4)	3.9 (2.4)	7.0 (10.0)	$P = 0.08$	7.4 (8.0)	6.7 (10.9)	
テストステロン (ng/dl)	405 (180)	390 (157)	413 (193)		290 (118)	463 (197)	$P < 0.01$

平均値 (標準偏差) † 非 OAB 患者 vs OAB 患者, †† OAB 改善群 vs OAB 残存群.

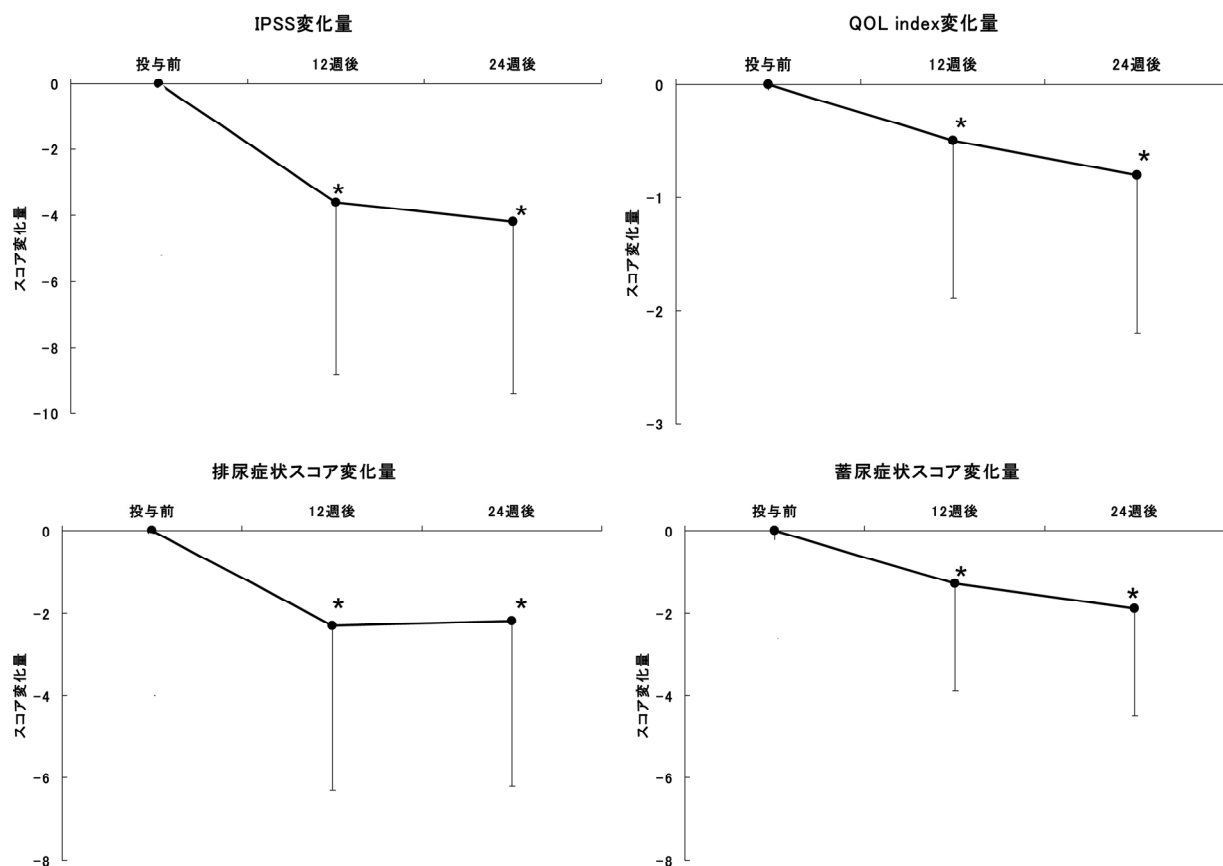


Fig. 1. デュタステリド追加投与後の IPSS, 排尿症状スコア, 蓄尿症状スコアおよび QOL index の変化の推移. 排尿症状スコア: Q1 (残尿感) + Q3 (尿線途絶) + Q5 (尿勢低下) + Q6 (腹圧排尿). 蓄尿症状スコア: Q2 (昼間頻尿) + Q4 (尿意切迫) + Q7 (夜間頻尿). * $P < 0.01$.

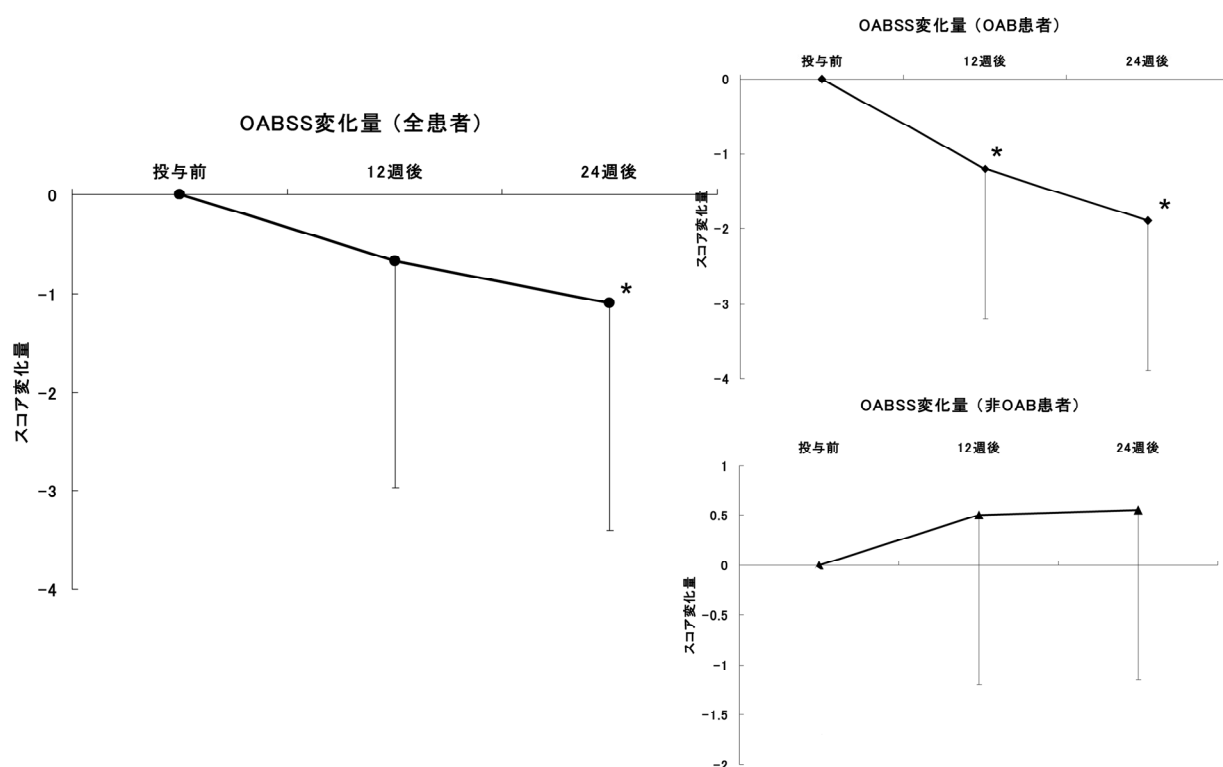


Fig. 2. デュタステリド追加投与後の OABSS の変化の推移. * $P < 0.01$.

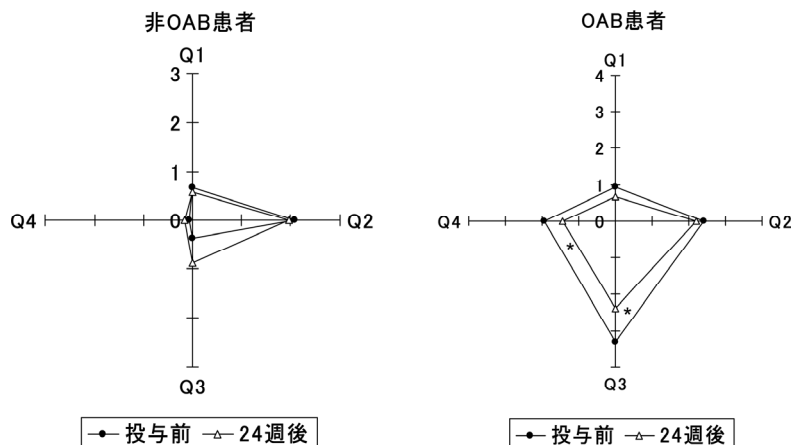


Fig. 3. デュタステリド追加投与24週後における OABSS の各スコアの変化. Q1: 昼間頻尿 Q2: 夜間頻尿 Q3: 尿意切迫感 Q4: 切迫性尿失禁. * $P < 0.01$.

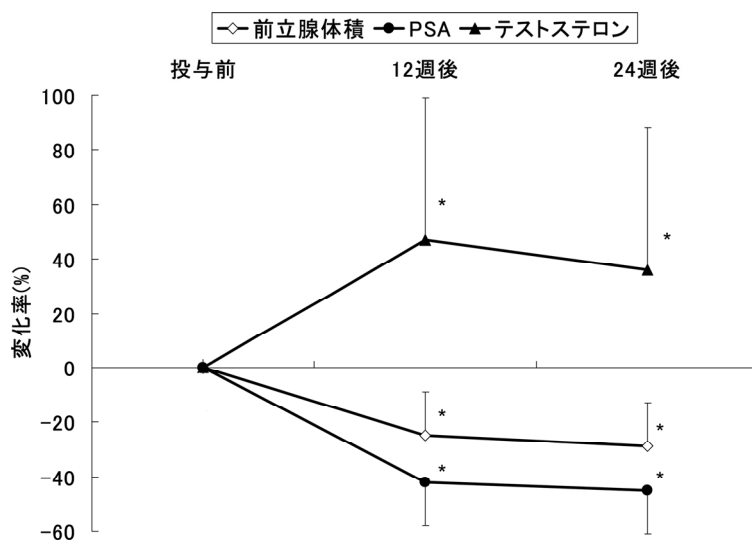


Fig. 4. デュタステリド追加投与後の前立腺体積, PSA およびテストステロンの変化率の推移. * $P < 0.01$.

あった. OABSS の各スコアでは, 24週後で Q1 (昼間頻尿) および Q2 (夜間頻尿) の有意な改善を認めなかったが, Q3 (尿意切迫感) および Q4 (切迫性尿失禁) で有意な改善を認めた (Fig. 3).

デュタステリド投与後, 前立腺体積 (24週で平均 29%) および PSA (24週で平均 45%) は減少し, テストステロン (24週で平均 36%) は上昇した (Fig. 4).

OAB 患者と非 OAB 患者では前立腺体積に差を認めないが, OAB 患者で PSA が高い傾向にあった. OABSS の Q3 (尿意切迫感), Q4 (切迫性尿失禁), IPSS および蓄尿症状スコアは OAB 患者群で高値であったが, OABSS の Q2 (夜間頻尿) や排尿症状スコアは両群で差を認めなかった (Table 1). OAB 患者における OAB 改善群と残存群との比較では, 改善群において投与前の OABSS および OABSS の Q4 (切迫性尿失禁) スコアが有意に低く, QOL index も有

意に低値であり, また投与前テストステロンが有意に低値 (290 ± 118 ng/dl vs. 463 ± 197 ng/dl) であった (Table 1). この両群のデュタステリド投与24週後のテストステロン値には有意な差は認めなかった (556 ± 236 ng/dl vs. 495 ± 166 ng/dl).

考 察

α_1 遮断薬による治療効果が不十分な BPH 患者へのデュタステリドの追加投与は, 排尿症状のみならず蓄尿症状も改善させた. OAB 合併例における蓄尿症状の改善状況を詳細に解析すると, デュタステリドの追加投与が特に OAB の改善に有用であったのは OABSS のトータルスコアや切迫性尿失禁スコアから判定したいわば軽症の過活動膀胱患者群, およびテストステロン低値の患者群であった. 前立腺体積が 30 ml 以上の BPH 患者に対するデュタステリドの追加投与は, OAB の改善という点においても有効であると

考えられる。

本邦でのデュタステリドの第Ⅲ相試験の post-hoc 解析²⁾では、 α_1 遮断薬（タムスロシン）を服用していない患者も含まれているが、デュタステリドの投与24週後で IPSS の排尿症状および蓄尿症状はそれぞれ平均で2.7, 1.4の改善を認めたと報告されている。この報告と比較し今回の結果は遜色のない結果と思われる。BPH における下部尿路閉塞は、肥大した腺腫による機械的閉塞と前立腺の間質に含まれる平滑筋の収縮による機能的閉塞の2つの側面を有する。過去の報告と同様に、今回の検討ではデュタステリド投与24週で平均29%の前立腺体積の縮小を認め、デュタステリドによる排尿症状の改善は前立腺縮小による機械的閉塞の緩和によってもたらされるものと考えられる。実際、われわれは内圧尿流同時測定を用いた検討で、デュタステリドが下部尿路閉塞を軽減することを報告している⁶⁾。

BPH 患者の50~70%に OAB が合併するが、OAB を合併する BPH 患者に対する第一選択薬は α_1 遮断薬であることが「過活動膀胱ガイドライン」で示されている⁵⁾。 α_1 遮断薬による BPH 患者の OAB 改善メカニズムは、いまだ完全には解明されていないが、膀胱虚血の改善⁷⁾や尿道のC線維を介した求心性刺激の抑制⁸⁾などが考えられている。今回の検討では、 α_1 遮断薬の効果不十分症例を対象にデュタステリドの追加投与を行ったが、投与前と比較して投与12週目から蓄尿症状の改善を認めた。OABSS を用いた検討では、非 OAB 患者と OAB 患者との間でもととの夜間頻尿スコアに差は認めず、両群ともにデュタステリドによって夜間頻尿の改善を認めなかった。これは夜間頻尿の病因が多岐にわたるため、BPH やそれに伴う OAB 以外の要素が十分に含まれていることが考えられる。また、 α_1 遮断薬は BPH 患者の夜間頻尿を改善するため⁹⁾、今回の患者群においてはデュタステリド追加投与による夜間頻尿の改善を認めなかったのかもしれない。デュタステリド単独投与により夜間頻尿が改善する可能性は否定できないが、少なくとも α_1 遮断薬投与中の患者ではデュタステリドを追加投与しても夜間頻尿の改善は期待できないと考えられる。

デュタステリドは 5α 還元酵素を阻害することで、血中もしくは組織中のジヒドロテストステロンを低下させ、血中テストステロンを上昇させる¹⁰⁾。今回の結果においても、投与後24週でテストステロンは平均36%上昇した。テストステロンは一酸化窒素 (NO) 合成酵素の活性を高める¹¹⁾。一方、NO は求心性知覚神経や膀胱平滑筋に何らかの抑制的な影響を与えられ、NO の抑制が膀胱の過活動を引き起こしたとの報告もある¹²⁾。臨床的には排尿筋過活動のある BPH 患者では、テストステロンレベルが低

値であることが報告されている¹³⁾。今回の検討では、OAB を合併する群と合併しない群ではテストステロン値に差がなかったが、OAB 患者においてデュタステリドにより OAB が改善した群は残存群に比べ投与前のテストステロン値が低値であった。一方、デュタステリド投与後のテストステロン値は OAB 改善群と残存群で同等であった。したがって、テストステロン値の上昇率でみると、OAB 改善群では残存群よりテストステロンの上昇率が高いという結果となった。デュタステリド投与前のもとのテストステロン値によって、その上昇率には差があることが知られている¹⁴⁾。デュタステリド投与前のテストステロン値が低い患者群では、デュタステリド投与により相対的にテストステロンの上昇率が高くなり、これが OAB の改善に何らかの影響を与えたことが推察される。しかし、テストステロンと下部尿路症状や膀胱機能との間に相関を認めないといった報告¹⁵⁾もあるため、性ホルモンと BPH や OAB との関係については今後もさらなる検討が必要である。

今回の検討では OAB に対するデュタステリドの効果が良好であった群は投与前の切迫性尿失禁のスコアが低く、QOL index も低値であった。逆に投与前の切迫性尿失禁が高度で QOL index の高値である群ではデュタステリドによる OAB 改善が不良であった。切迫性尿失禁が患者の QOL を著しく障害し、切迫性尿失禁が高度である OAB 重症例ではデュタステリドの追加投与でも改善が得られにくかったと考えられる。

α_1 遮断薬で治療しても蓄尿症状の改善が不良な BPH 患者では、残尿量が多くなければ抗コリン薬が併用されることが実臨床では多いと思われる。しかし、抗コリン薬を併用すると、残尿量の増加や尿閉、また口内乾燥や便秘など抗コリン薬特有の有害事象も懸念される。今回の検討は、対照薬を用いないシングルアームの臨床研究であるが、OAB を合併する前立腺体積 30 ml 以上の BPH に対するデュタステリドの追加投与は、有効性の高い治療法と思われる。

結 語

α_1 遮断薬で治療されている前立腺体積 30 ml 以上の BPH 患者に対するデュタステリド追加投与は、特に切迫性尿失禁の少ない軽症の OAB 患者において有効な治療方法である。

文 献

- 1) Becher E, Roehrborn CG, Siami P, et al.: The effects of dutasteride, tamsulosin, and the combination on storage and voiding in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from combination of avodart and tamsulosin study.

- Prostate Cancer Prostatic Dis **12**: 369-374, 2009
- 2) 塚本泰司, 白井 尚, 酒本貞昭, ほか: 前立腺肥大症男性における排尿症状および蓄尿症状に対するデュタステリドの効果. 泌尿紀要 **56**: 677-682, 2010
 - 3) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardization of the terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn **21**: 167-178, 2002
 - 4) Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al.: Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome-overactive bladder symptom score. Urology **68**: 318-323, 2006
 - 5) Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, et al.: Clinical guidelines for overactive bladder. Int J Urol **16**: 126-142, 2009
 - 6) 和田直樹, 渡邊成樹, 北 雅史, ほか: α 遮断薬投与中の前立腺肥大症に対する Dutasteride 追加投与の効果—ウロダイナミクスを用いた検討—. 日排尿機能会誌 **22**: 183, 2011
 - 7) Pinggera GM, Mitterberger M, Pallwein I, et al.: Alpha-blockers improve chronic ischaemia of the lower urinary tract in patients with lower urinary tract symptoms. BJU Int **101**: 319-324, 2007
 - 8) Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, et al.: Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. J Urol **177**: 771-775, 2007
 - 9) Yoshida M, Inadome A, Masunaga K, et al.: Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. Neurourol Urodyn **29**: 1276-1281, 2010
 - 10) Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, et al.: Marked suppression of hydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5α -reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab **89**: 2179-2184, 2004
 - 11) Greco EA, Spera G and Aversa A: Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol **50**: 940-947, 2006
 - 12) Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, et al.: Effect of inhibition of the k-arginine-nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. Br J Pharmacol **107**: 178-184, 1992
 - 13) Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, et al.: Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. BJU Int **101**: 1542-1546, 2008
 - 14) Hong SK, Min GE, Ha SB, et al.: Effect of the dual 5α -reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. BJU Int **105**: 970-974, 2009
 - 15) Schatzl G, Brössner C, Schmid S, et al.: Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. The Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Urology **55**: 397-402, 2000

(Received on April 18, 2012)

(Accepted on May 11, 2012)